

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <p style="text-align: center;"><b>A61K 47/34, 47/30, 9/70</b></p>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/59637</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1999 (25.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03015  (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Mai 1999 (04.05.99)  (30) Prioritätsdaten: 198 22 278.5        18. Mai 1998 (18.05.98)        DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licherstrasse 55, D-56567 Neuwied (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BECHER, Frank [DE/DE]; Keltenstrasse 84, D-56072 Koblenz (DE).  (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: DEVICE FOR THE CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE AGENTS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT WITH A PROLONGED PYLORUS PASSAGE  (54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR KONTROLLIERTEN FREISETZUNG VON WIRKSTOFF IM GASTROINTESTINAL- TRAKT MIT VERZÖGERTER PYLORUSPASSAGE  (57) Abstract  <p>The invention relates to a device for the controlled release of active agents in the gastrointestinal tract with a prolonged pylorus passage in the form of a bag which expands when coming in contact with gastric juice. Said bag is constructed with a polymer membrane made of a monolayered film which controls the release of an active agent located therein. A component which cannot react with the active agent and which generates gas when it comes in contact with gastric juice is located inside said membrane. The invention is characterized in that at least one side of the polymer membrane is charged with an active agent.</p> (57) Zusammenfassung  <p>Eine Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt mit verzögerter Pyloruspassage in Form eines bei Kontakt mit Magensaft expandierbaren Beutels, der mit einer Polymerhülle aus einer einschichtigen, die Freisetzung eines darin befindlichen Wirkstoffs kontrollierenden Folie ausgebildet ist, in der sich eine bei Kontakt mit Magensaft gaserzeugende, mit Wirkstoff nicht reagierbare Komponente befindet, ist dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Seite der Polymerhülle mit Wirkstoff beladen ist.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoff im Gastrointestinaltrakt mit verzögerter Pyloruspassage

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoff im Gastrointestinaltrakt mit verzögerter Pyloruspassage in Form eines bei Kontakt mit Magensaft expandierbaren Beutels, der mit einer Polymerhülle aus einer einschichtigen Folie oder aus mehrschichtigem Laminat ausgebildet ist, innen eine bei Kontakt mit Magensaft gaserzeugende, mit Wirkstoff nicht reagierbare Komponente enthält, und dessen Polymerhülle ganz oder teilweise aus einer wirkstoffhaltigen Schicht in Form einer multipartikulären Zubereitung besteht, welche Wirkstoff in einem die Freisetzung retardierenden Material, oder von diesem umhüllt, enthält.

Bekannt sind gastroretentive Systeme, die aufgrund einer Volumenvergrößerung über einen definierten längeren Zeitraum im Magen zurückgehalten werden.

Solche Systeme sind z.B. in US 4,207,890 und DE 44 19 818 beschrieben. Ihre Wirkungsweise beruht im wesentlichen darauf, daß ein Beutel innen mit Wirkstoff versehen wird, der innerhalb eines definierten Zeitraums aufgelöst und in kontrollierter Weise in die Umgebung freigesetzt wird. Die Volumenvergrößerung wird dadurch erreicht, daß sich innerhalb des Beutels auch geeignete, gaserzeugende Substanzen (wie z.B. Natriumhydrogencarbonat) oder Gemische befinden, die bei Eindringen des salzsäurehaltigen Magensafts in den Beutel durch chemische Reaktion ein Gas, z.B.  $\text{CO}_2$ , freisetzen. Dabei wird der Beutel, der aus einer Membran besteht, quasi aufgeblasen und erreicht eine Größe, die die Passage des Systems in den Zwölffingerdarm verhindert.

Tritt der Magensaft in den Beutel, so wird gleichzeitig Wirkstoff freigesetzt. Dabei kann die Freisetzungsscharakteristik des Wirkstoffs durch seine Form z.B. als mikroverkapselte Partikel oder durch die Eigenschaften der Membran kontrolliert werden. Sobald der Wirkstoff in den Magensaft im Beutel eingetreten und anschließend durch die Membranwand diffundiert und somit in den Mageninhalt gelangt ist, kann er über die Magenschleimhaut oder durch den Darm resorbiert werden. Da das System, wie beschrieben, über einen längeren Zeitraum im Magen verweilt, erfolgt die kontrollierte Wirkstofffreisetzung im Magen über diesen längeren Zeitraum, vorzugsweise bis zu 24 Stunden.

Ein Nachteil derartiger Systeme besteht darin, daß die Beladung der Beutel mit Wirkstoff im technischen Maßstab relativ kompliziert ist. Die Beutel müssen nach Befüllung präzise verschlossen werden, was mit einem hohen technischen Aufwand verbunden ist.

Besonders problematisch ist dabei, daß die Wirkstoffe in die Beutel solcher Systeme in Form pulverisierter oder mikroverkapselter Feststoffe mit einer den Anforderungen pharmazeutischer Qualitätsprodukte entsprechenden Genauigkeit dosiert werden müssen.

Ein weiterer Nachteil besteht darin, daß es notwendig ist, diese Beutel in ein Gebilde mit annähernd rundem Querschnitt durch Rollen, Zusammendrücken oder in sonstiger geeigneter Weise so zu verformen, daß sie in Kapseln gefüllt werden können, die der Patient schlucken kann. Gefüllte Beutel nach dem Stand der Technik weisen aber einen ungleichmäßigen Querschnitt auf. Bei der Verformung - Rollen, Drücken usw. - entstehen somit unberechenbare Krafteinwirkungen, die dazu führen können, daß die Beutel oder die Mikrokapselformen, in denen sich der Wirkstoff befindet, beschä-

digt werden, und nicht ihre bestimmungsgemäße Funktion übernehmen können.

Eine mögliche Schwäche der Funktionsfähigkeit kann auch darin liegen, daß das System erst dann aktiviert wird, wenn einerseits genügend Magensaft in das Innere des Beutels gelangt und auf der anderen Seite durch die Wände dieses Beutels wiederum eine Diffusion der Wirkstoffe zurück in den das System umgebenden Mageninhalt erfolgt ist. Es tritt eine schwer kontrollierbare und deshalb unerwünschte Zeitverzögerung zwischen Einbringung der Kapsel und Resorptionsbeginn ein.

Hinzu kommt, daß es bei der Aktivierung der Gasbildner unerwünschte Wechselwirkungen zwischen den Gasbildnern und den Wirkstoffen - die sich zunächst in relativ hoher Konzentration innerhalb des Beutels befinden - geben kann. Ein weiterer gravierender Nachteil beim Stand der Technik ist dadurch gegeben, daß eine Einbettung von Wirkstoff in die Beutelmembran erhebliche Probleme schafft, beispielsweise eine thermische Belastung von Siegelnähten bzw. umgekehrt eine verminderte Qualität der Siegelnähte, die geringe Beladungskapazität der Beutelmembran sowie darüber hinaus eine unzureichende Kontrolle der Freisetzungsgeschwindigkeit von Wirkstoff infolge der Notwendigkeit, die Beutelmembran zur genügend schnellen Aufnahme von Magensaft äußerst hydrophil einzustellen.

Ausgehend vom vorgenannten Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine gastroretentive, wirkstoffhaltige Vorrichtung in Form eines Beutels mit den Vorteilen der Expandierbarkeit im Magensaft und infolgedessen verzögerter Pyloruspassage anzugeben, die bei vereinfachter technischer Machbarkeit eine wesentlich verbesserte Kontrollierbarkeit der Freisetzungsscharakteristik von Wirkstoff ohne das Erfordernis einer zunächst primären Diffu-

sion von Magensaft durch die Beutelmembran in das Beutelinere und einer sekundären Diffusion von Wirkstoff aus dem Beutelinernen in die Umgebung bei dadurch bedingter stark hydrophiler Einstellung der Beutelmembran aufweist.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß zwar ein Grundprinzip der bestehenden gastroretensiven Systeme ausgenutzt wird, nämlich das "Aufblasen" zur Volumenvergrößerung des Systems bis zu einer Größe, die den Durchgang in den Zwölffingerdarm ausschließt.

Anders als bei derartigen Systemen wird jedoch erfindungsgemäß der Wirkstoff nicht in den Beutel des gastroretensiven Systems eingefüllt, sondern durch Beladung der Beuteltwände mit Wirkstoff dergestalt eingebracht, daß der Wirkstoff aus der Beuteltwand in den Mageninhalt diffundiert. Dies kann erfolgen durch Beladung einer entsprechend geeigneten Polymerfolie, z.B. Polyurethanfolie oder einer ähnlichen geeigneten Folie, die die Beuteltwand bildet, direkt bei der Herstellung der Folie, z.B. dergestalt, daß das Polymer mit dem Wirkstoff bzw. eine Wirkstoffzubereitung in einer Masse aufbereitet wird, und daß die Masse in bekannter Weise auf eine geeignete Unterbahn beschichtet sowie die fertige Folie wieder von der Unterbahn entfernt wird. Dabei kann sowohl ein Lösemittel-Beschichtungsverfahren als auch ein Hotmelt-Beschichtungsverfahren gewählt werden. Dies kann auch erfolgen durch Aufbringung einer oder mehrerer Beschichtungen auf die Folie, welche die Beuteltwand bildet, sei es vor, sei es nach Fertigung des Beutels. Durch eine solche Beladung der Beuteltwandfolie selbst oder Beschichtung der Beuteltwand statt einer Befüllung entsteht ein sehr flacher Beutel mit einem weitgehend gleichmäßigen Querschnitt. Dadurch wird das Problem der möglichen Beschädigung von Beutel oder Wirkstoff bei der Verformung des Beutels in eine Form, die eine Befüllung einer Kapsel erlaubt, gelöst, weil sich der Beutel durch eine geeignete

Verformungseinrichtung definiert rollen oder in sonstiger geeigneter Weise verformen läßt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann Wirkstoff bzw. Wirkstoffzubereitung durch Beschichtung der Folie, aus der der Beutel hergestellt wird, oder des Beutels selbst auf dessen Außenbereich aufgebracht werden, so daß er sich in einer Außenschicht des Beutels oder in begrenzten Bereichen davon befindet.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Beschichtung auch auf der Innenseite des Beutels aufgebracht werden, wobei der Beutel aus einer geeigneten Folie, unter Umständen mit entsprechenden Löchern besteht, durch den der Wirkstoff in den Magen diffundieren kann.

Derartige Beschichtungen können mit Vorteil schnell, präzise und vergleichsweise kostengünstig aufgebracht werden, zumal wenn eine kontinuierliche und nicht eine getaktete Dosierung erfolgt.

Der Beutel kann bei dem erfindungsgemäßen gastroretentiven System aus einem mehrschichtigem Laminat bestehen, wobei eine oder mehrere Schichten dieses Systems Wirkstoff in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten und diesen in dem Fachmann bekannter kontrollierte Weise freisetzen.

Der Beutel kann teilweise - also auf einer Seite - aus einer hydrophilen Membran da bestehen, wo kein Wirkstoff ein- bzw. aufgebracht ist.

Zur Vermeidung einer unter Umständen nachteiligen hydrophilen Einstellung der Beutelmembran ist statt dessen auch eine problemlos mit bekannten Mitteln machbare und mit einstellbarer Funktionalität ausbildbare Perforation der Beutelmembran vorgesehen, die zudem mit Vorteil eine rasche

Expansion des Beutels durch steuerbare interne Gaserzeugung gewährleistet.

Die Durchbohrung mit kleinen Löchern hat auch den Vorteil, daß ein etwaiger Überdruck, der in dem System entsteht, ohne weitere Schäden für die Hülle des Beutels abgebaut werden kann.

Die äußeren, wirkstoffhaltigen Schichten können so gestaltet werden, wie sie bei transdermalen therapeutischen Systemen üblich sind, indem eine oder mehrere Reservoirschichten gebildet werden, aus denen Wirkstoff aufgrund einer gesteuerten Diffusion freigegeben wird.

Sie können aber auch, ähnlich mehrschichtigen Tabletten oder Obletten abrasive Schichten aufweisen, die Wirkstoff in unterschiedlicher Konzentration enthalten und sich erst im Laufe der Zeit auflösen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform befinden sich in der abrasiven Schicht mikroverkapselte Wirkstoffe, deren äußere Schicht magensaftresistent ist, und die den Wirkstoff - nach Verlassen des Magens etwa unter dem Einfluß des Gallensekrets oder anderer Verdauungssekrete - freigeben. So kann eine Veränderung durch den Magensaft verhindert werden.

Vorstellbar ist auch eine Kombination aus verschiedenen Schichten, das heißt, eine Kombination einer abrasiven, wirkstoffhaltigen Schicht weiter außen und einer festen, den Wirkstoff aus einem Reservoir abgebenden Schicht weiter innen.

Die gasbildende Zubereitung befindet sich beim erfindungsgemäßen System im Inneren des Beutels.



In einer bevorzugten Ausführungsform besteht die gasbildende Zubereitung aus einem Plättchen ähnlich einer Oblette oder flachen flexiblen Tablette.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die gasbildende Zubereitung durch Beschichtung auf der Innenseite des Beutels aufgebracht.

In einer besonderen Ausführungsform kann der Gasbildner kontrolliert so freigesetzt werden, daß gegen Ende der erwünschten Applikationszeit schlagartig ein so hoher Überdruck entsteht, daß er den Beutel sprengt.

In einer Ausführung der Erfindung werden beide Teile des Beutels mit einem Kleber so zusammengefügt, daß sich die Klebung nach Ablauf der geplanten Anwendungszeit auflöst, so daß die Klebestelle die beiden Seiten des Beutels nicht mehr zusammenhält und der Beutel zusammenfällt.

In einer weiteren Ausführungsform sind Ober- und Unterseite des Beutels aus transdermalen Systemen ähnlichen Reservoirschichten gebildet und mit nach bekannten Perforationstechniken hergestellten feinsten Löchern perforiert, die z.B. mit Laserstrahlen oder Hochdruck-Flüssigkeitsstrahlen ("Hydrojet") derart hergestellt sind, daß der Zutritt von Magensaft ins innere der Beutel und somit ein vorgesehen rasches Aufblasen ermöglicht wird.

Derartige Beutelsysteme können bevorzugt in der gleichen Art wie ähnliche Beutelsysteme für transdermale Applikation hergestellt werden, z.B. wie in US 3 598 122 (Zaffaroni), gemäß einem Verdrängungsheftverfahren wie in WO 94/26346 (Becher) oder US 5 066 494 (Becher) beschrieben, hergestellt werden mit der Maßgabe, daß eine klebende Schicht, wie in diesen Dokumenten beschrieben, nicht vorhanden ist, und daß, wie dargestellt, mindestens eine Seite des Beutels hydrophil oder durchlöchert sein muß.

## A N S P R Ü C H E

1. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt mit verzögerter Pyloruspassage in Form eines bei Kontakt mit Magensaft expandierbaren Beutels, der mit einer Polymerhülle aus einer einschichtigen, die Freisetzung eines darin befindlichen Wirkstoffs kontrollierenden Folie ausgebildet ist, in der sich eine bei Kontakt mit Magensaft gaserzeugende, mit Wirkstoff nicht reagierbare Komponente befindet, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Seite der Polymerhülle mit Wirkstoff beladen ist.
2. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt mit verzögerter Pyloruspassage in Form eines bei Kontakt mit Magensaft expandierbaren Beutels, der mit einer Polymerhülle aus einem mehrschichtigen Laminat ausgebildet ist, in der sich eine bei Kontakt mit Magensaft gaserzeugende, mit Wirkstoff nicht reagierbare Komponente befindet, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Seite der Polymerhülle mit Wirkstoff in einem die Freisetzung von Wirkstoff retardierenden Material beladen ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerhülle vollständig aus einem für Magensaft und wirkstoffimpermeablen Material besteht, und daß sie eine Perforation mit wenigstens einer Bohrung äußerst kleinen Durchmessers aufweist, die den Zutritt von Magensaft in das Innere des Beutels ermöglicht.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerhülle auf einer Seite aus einer hydrophilen Membran besteht, die den Zutritt von Magensaft in das Innere des Beutels ermöglicht.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf einer Seite aus einem für Magensaft und Wirkstoff impermeablen Material besteht, und daß dieses Material eine Perforation mit wenigstens einer Bohrung äußerst kleinen Durchmesser aufweist, die den Zutritt von Magensaft in das Innere des Beutels ermöglicht.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerhülle auf einer Seite aus einer hydrophilen Membran besteht, die den Zutritt von Magensaft in das Innere des Beutels ermöglicht, und auf der anderen Seite aus einem für Magensaft und Wirkstoff impermeablen Material, wobei dieses Material eine Perforation mit wenigstens einer Bohrung äußerst kleinen Durchmessers aufweist, die den Zutritt von Magensaft in das Innere des Beutels ermöglicht.

7. Vorrichtung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Perforation um feinste, mittels Laserstrahlen oder Hochdruck-Flüssigkeitsstrahlen erzeugte Löcher handelt.

8. Vorrichtung nach einem oder mehreren 1, 2, 3, 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Löcher Durchmesser im Bereich zwischen 10 µm und 100 µm, bevorzugt von etwa 50 µm aufweisen.

9. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das die Freisetzung von Wirkstoffen retardierende Material aus einer multipartikulären Zubereitung besteht, welche wirkstoffhaltige Partikel in Form von Pellets, Pulvern, Granulat, Mikrokapseln oder Nanopartikeln enthält, wobei die Retardierung der Freisetzung von Wirkstoff durch deren Umhüllung mit einer fett- oder wachsartigen Substanz bzw. oder durch Einbettung in im

Magensaft mit Verzögerung zerfallenden Trägermaterial erfolgt.

10. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerhülle im äußersten Bereich wenigstens eine Reservoirschicht besitzt, aus der Wirkstoff aufgrund einer gesteuerten Diffusion freigegeben wird.

11. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerhülle im äußeren Bereich wenigstens eine abrasive Schicht aufweist, die Wirkstoff enthält und sich erst mit zeitlicher Verzögerung auflöst, und daß mehrere derartige Schichten Wirkstoff in unterschiedlicher Konzentration enthalten.

12. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß in einer abrasiven Schicht mikroverkapselte Wirkstoffe enthalten sind, deren äußere Hülle magensaftresistent ist, und die den Wirkstoff nach Verlassen des Magens etwa unter dem Einfluß von Gallensekret oder anderer Verdauungssekrete freigeben.

13. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die gaserzeugende Komponente ein im Inneren des Beutels befindliches Plättchen ähnlich einer biegsamen Oblette oder flachen, biegsamen Tablette ist.

14. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Beutel mit zwei Flächenteilen ausgebildet ist, die mittels eines Klebers in der Art zusammengefügt sind, daß sich die Klebung nach Ablauf einer vorgegebenen Anwendungszeit im Magensaft auflöst und der Beutel zusammenfällt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03015

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K47/34 A61K47/30 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 307 904 A (CIBA GEIGY AG) 22 March 1989 (1989-03-22) page 5, line 52-54 page 6, line 15-20, 34-47 page 7, line 17-33	1,2,4,9
Y	page 6, line 34-47 ---	10-12
X	DE 44 19 818 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application column 5; claim 1 claims 5,6 column 4, line 19 claims 1,5,6 --- -/-	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 1999

Date of mailing of the international search report

09/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brunnauer, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 99/03015

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 326 816 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 9 August 1989 (1989-08-09) column 3, line 9-12 column 10; claims 1-5 column 11; claims 7,11,14 -----	1
Y	US 5 670 171 A (BILATO ETTORRE ET AL) 23 September 1997 (1997-09-23) column 14; claim 1 -----	10-12
P, X	WO 98 31341 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); CREMER KARSTEN (DE)) 23 July 1998 (1998-07-23) claims 1,5,8,12,13,21 page 10, paragraph 2 -----	1,2,4,9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0307904 A	22-03-1989	AT 85518 T	15-02-1993
		AU 2236688 A	23-03-1989
		CA 1331341 A	09-08-1994
		DD 282392 A	12-09-1990
		DE 3878361 A	25-03-1993
		DK 516888 A	19-03-1989
		FI 884280 A,B,	19-03-1989
		GR 3007695 T	31-08-1993
		HR 940445 A	30-04-1996
		HU 208920 B	28-02-1994
		IE 62990 B	08-03-1995
		JP 1102020 A	19-04-1989
		JP 2738936 B	08-04-1998
		KR 9609408 B	19-07-1996
		MX 13023 A	01-12-1993
		NO 178095 B	16-10-1995
		PT 88505 A,B	01-10-1988
		SI 8811742 A,B	31-12-1996
		US 4996058 A	26-02-1991
DE 4419818 A	14-12-1995	AT 172875 T	15-11-1998
		AU 702676 B	04-03-1999
		AU 2674395 A	04-01-1996
		CA 2192110 A	14-12-1995
		CN 1149826 A	14-05-1997
		CZ 9603566 A	12-03-1997
		DE 59504159 D	10-12-1998
		WO 9533449 A	14-12-1995
		EP 0765158 A	02-04-1997
		ES 2126287 T	16-03-1999
		FI 964885 A	05-12-1996
		HU 75862 A	28-05-1997
		JP 10500974 T	27-01-1998
		NO 965236 A	06-12-1996
		NZ 287884 A	24-10-1997
		PL 317378 A	01-04-1997
		SI 765158 T	28-02-1999
		SK 157396 A	10-09-1997
		ZA 9504650 A	26-01-1996
EP 0326816 A	09-08-1989	DE 3803482 A	17-08-1989
		AU 637043 B	20-05-1993
		AU 2914389 A	25-08-1989
		CA 1325366 A	21-12-1993
		DD 278720 A	16-05-1990
		WO 8906956 A	10-08-1989
		DK 489189 A	04-10-1989
		FI 894688 A	03-10-1989
		HR 920835 A	31-10-1994
		HU 215971 B	29-03-1999
		JP 2503087 T	27-09-1990
		NO 301688 B	01-12-1997
		PL 165146 B	30-11-1994
		PT 89618 A	04-10-1989
		SI 8910254 A	28-02-1997
		US 5626876 A	06-05-1997
		YU 25489 A	30-04-1991

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5670171 A	23-09-1997	IT 1256651 B	12-12-1995
		US 5527545 A	18-06-1996
		US 5296236 A	22-03-1994
		AT 178209 T	15-04-1999
		DE 69324214 D	06-05-1999
		DE 69324214 T	19-08-1999
		EP 0601508 A	15-06-1994
		JP 6279274 A	04-10-1994
		SG 54207 A	16-11-1996
		US 5405619 A	11-04-1995
		US 5510119 A	23-04-1994
WO 9831341 A	23-07-1998	AU 6292298 A	07-08-1998
		DE 19800523 A	30-07-1998



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K47/34 A61K47/30 A61K9/70

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 307 904 A (CIBA GEIGY AG) 22. März 1989 (1989-03-22) Seite 5, Zeile 52-54 Seite 6, Zeile 15-20, 34-47 Seite 7, Zeile 17-33	1, 2, 4, 9
Y	Seite 6, Zeile 34-47 ---	10-12
X	DE 44 19 818 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 14. Dezember 1995 (1995-12-14) in der Anmeldung erwähnt Spalte 5; Anspruch 1 Ansprüche 5, 6 Spalte 4, Zeile 19 Ansprüche 1, 5, 6 --- -/-	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. August 1999

Abgabedatum des internationalen Recherchenberichts

09/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Brunnauer, H

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 326 816 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 9. August 1989 (1989-08-09) Spalte 3, Zeile 9-12 Spalte 10; Ansprüche 1-5 Spalte 11; Ansprüche 7,11,14 ----	1
Y	US 5 670 171 A (BILATO ETTORE ET AL) 23. September 1997 (1997-09-23) Spalte 14; Anspruch 1 ----	10-12
P, X	WO 98 31341 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); CREMER KARSTEN (DE)) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Ansprüche 1,5,8,12,13,21 Seite 10, Absatz 2 -----	1,2,4,9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03015

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0307904 A	22-03-1989	AT 85518 T	15-02-1993
		AU 2236688 A	23-03-1989
		CA 1331341 A	09-08-1994
		DD 282392 A	12-09-1990
		DE 3878361 A	25-03-1993
		DK 516888 A	19-03-1989
		FI 884280 A,B,	19-03-1989
		GR 3007695 T	31-08-1993
		HR 940445 A	30-04-1996
		HU 208920 B	28-02-1994
		IE 62990 B	08-03-1995
		JP 1102020 A	19-04-1989
		JP 2738936 B	08-04-1998
		KR 9609408 B	19-07-1996
		MX 13023 A	01-12-1993
		NO 178095 B	16-10-1995
		PT 88505 A,B	01-10-1988
		SI 8811742 A,B	31-12-1996
		US 4996058 A	26-02-1991
DE 4419818 A	14-12-1995	AT 172875 T	15-11-1998
		AU 702676 B	04-03-1999
		AU 2674395 A	04-01-1996
		CA 2192110 A	14-12-1995
		CN 1149826 A	14-05-1997
		CZ 9603566 A	12-03-1997
		DE 59504159 D	10-12-1998
		WO 9533449 A	14-12-1995
		EP 0765158 A	02-04-1997
		ES 2126287 T	16-03-1999
		FI 964885 A	05-12-1996
		HU 75862 A	28-05-1997
		JP 10500974 T	27-01-1998
		NO 965236 A	06-12-1996
		NZ 287884 A	24-10-1997
		PL 317378 A	01-04-1997
		SI 765158 T	28-02-1999
		SK 157396 A	10-09-1997
		ZA 9504650 A	26-01-1996
EP 0326816 A	09-08-1989	DE 3803482 A	17-08-1989
		AU 637043 B	20-05-1993
		AU 2914389 A	25-08-1989
		CA 1325366 A	21-12-1993
		DD 278720 A	16-05-1990
		WO 8906956 A	10-08-1989
		DK 489189 A	04-10-1989
		FI 894688 A	03-10-1989
		HR 920835 A	31-10-1994
		HU 215971 B	29-03-1999
		JP 2503087 T	27-09-1990
		NO 301688 B	01-12-1997
		PL 165146 B	30-11-1994
		PT 89618 A	04-10-1989
		SI 8910254 A	28-02-1997
		US 5626876 A	06-05-1997
		YU 25489 A	30-04-1991

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03015

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5670171 A	23-09-1997	IT 1256651 B	12-12-1995
		US 5527545 A	18-06-1996
		US 5296236 A	22-03-1994
		AT 178209 T	15-04-1999
		DE 69324214 D	06-05-1999
		DE 69324214 T	19-08-1999
		EP 0601508 A	15-06-1994
		JP 6279274 A	04-10-1994
		SG 54207 A	16-11-1996
		US 5405619 A	11-04-1995
		US 5510119 A	23-04-1994
WO 9831341 A	23-07-1998	AU 6292298 A	07-08-1998
		DE 19800523 A	30-07-1998